

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.



特許

昭和49年5月23日

特許庁長官 殿

1. 発明の名称

ベンザゾリジン誘導体の合成法

2. 発明者

ヤマザキセメント株式会社

兵部京尼町市風口町2の5の3の303

兵田 芳樹 (ほか1名)

3. 特許出口人 口仮番号 551

ヤマザキセメント株式会社

大阪府大阪市東区道修町3丁目3番地

(193) 組閣株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4. 代理人 口仮番号 553

大阪府福島区富上3丁目6番地

組閣株式会社特許部 (電話 06-458-5861)

弁理士 (6703) 岩 崎 光

5. 添付書類の目録

(1) 明 細 書

(2) 発 任 状

(3) 図 面 本 49-058244

1通

1通

1通

特許庁
49.5.24

出願第一号
発着部

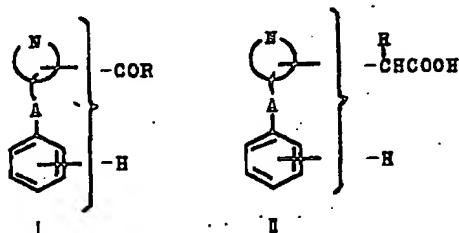
明 細 書

1. 発明の名称

ベンザゾリジン誘導体の合成法

2. 特許請求の範囲

一般式Iで表わされる化合物にアルコキシメチレン三炭化水素誘導体またはフッ素化合物を反応させて得られる化合物を加水分解しついで酸化して一般式IIで表わされる化合物を得ることを特徴とするベンザゾリジン誘導体の製造法。



(式中、 C_6H_4 はピリジン、ピリミジン、イミダゾール、チトラゾールまたはチアゾールを置き、Rは炭化水素基を置き、Aは酸素、硫黄、イミノ基または炭化水素置換イミノ基を置き、 H および

① 日本国特許庁

公開特許公報

① 特許番号 50-149668

② 公開日 昭50.(1975).11.29

③ 特願昭 49-58244

④ 出願日 昭49.(1974).5.22

審査請求 未請求 (全8頁)

庁内整理番号 5627 44

6762 44

7306 44

5627 44

⑤ 日本分類

16 E351

16 E431

30 B2

30 C0

⑥ Int. Cl²

C07D277/34

C07D277/36

C07D277/38

C07D277/42

C07D213/62

C07D213/74

A61K 31/425

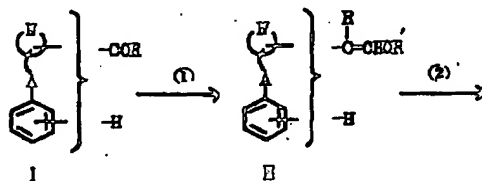
A61K 31/44

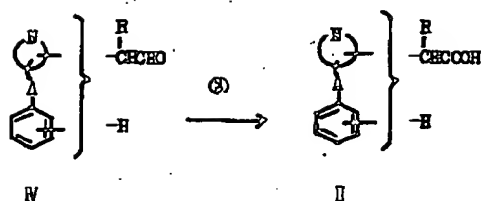
び上記ベンゼン環は反応に修飾を及ぼさない、3個の置換基を有していてもよくあるいは結合ベンゼン環または結合脂肪族環を有していてもよく-COR基はこの結合ベンゼン環上にあつてもよい。但し C_6H_4 がチアゾールでない場合は、Aは酸素または硫黄を置換す。)

3. 発明の詳細な説明

本発明はベンザゾリジン誘導体の製造法に関し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)および鎮痛作用を示し医薬または動物薬として有用なベンザゾリジン誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨は次式によつて示される。





(式中、 \bigcirc はピリジン、ピリミジン、イミダゾール、テトラゾールまたはチアゾールを改めし、Rは炭化水素基を改めし、Aは酸素、硫黄、イミノ基または炭化水素置換イミノ基を改めし、 \bigcirc および上記ベンゼン環は反応に際して及ぼさないノボンの置換基を有していてもよくあるいは結合ベンゼン環または結合置換基を有していてもよく、-COORはこの結合ベンゼン環上にあつてもよい、Rはアルキル基を改めす。但し \bigcirc がチアゾールでない場合は、Aは酸素または硫黄を改めす。)

本発明方法は一般式Iで表わされる化合物をアルコキシメチレン三炭化水素置換フォスホランと反応させるいわゆるウィティツヒ(Wittig)反応に付し(反応①)、得られる化合物IIを加水分解

- 3 -

反応させるのが通常実験的である。反応は通常不活性気流中で行われる。得られる化合物IIはついで反応②すなわち加水分解反応に付し、アルコキシメチレン基をアルデヒド基にする。この加水分解は通常エノールエテルを加水分解する際に用いられる手段を用いることができる。例えば、 \bigcirc として塩酸、硫酸、硝酸またはこれらと有機塩(例えば、酢酸)などとの混合物を用いることができ、塩基として水酸化アルカリ、炭酸アルカリなどが用いられ水あるいは含水層の存在下で加熱することにより促進される。生成する化合物IIIは単離することなく次工程③に付すことができる。

反応③は化合物IIIのアルデヒド基をカルボキシル基に変えるもので一般のアルデヒド基をカルボキシル基に変換する酸化反応に準じて行えばよい。例えば過マンガン酸カリウム、過酸化水素、酸化銀などにより水中または有機溶媒中で酸化してもよいし、硝酸、クロム酸、過硫酸と過酸化銀、または過酸化銀などにより酸化してもよい。なお上記反応①、②および③の工程において反応を反

特開 昭50-149688 (2)
 應に付し化合物IVとした(反応④)酸化反応に付して目的とする置換酢酸誘導体IIを得る(反応⑤)ものである。

次に本発明方法の実施について詳細に記す。

反応①は通常のウィティツヒ反応に従って行えばよく、 \bigcirc 々のアルコキシメチレン三炭化水素置換フォスホラン(例えば、メトキシメチレントリフェニルフォスホラン、メトキシメチレントリ(メトキシメチル)フォスホラン、エトキシメチレントリブチルフォスホランなど)が原料化合物と反応条件に応じて適宜選択し使用される。例えば、上記フォスホランにハロゲン化水素が付加したフォスホニウム塩を使用し、有機金属(例えば、フェニルリチウム、ブチルリチウムなど)を用いてエーテル類(例えば、エーテル、ジビニルエーテル、テトラヒドロフランなど)中で必要に応じて加圧下で化合物Iと反応させるか、あるいはアルカリ金属アルコキサイド(例えば、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなど)を用いアルコキサイドと対応するアルコール中で

- 4 -

ける環上の置換基は各反応の前段に置換基を修飾することにより、最終において目的化合物を得るようにすることができる。

かくして得られた化合物IIはさらに分離、精製あるいは還元化、その他の必要に応じて、適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム塩などに常法に従って変換することができる。

本発明方法の目的化合物である置換酢酸誘導体及びその塩は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)または鎮痛作用を示し、薬品または動物飼料として有用な化合物である。

以下実施例において本発明方法の実施例を示す。

実施例1

遊基にしたメトキシメチレントリフェニルフォスホリウムクロライド3.33g(0.01mol)をエーテル250ccに溶解し、内1/5~20℃で1/25

モルフェニルリチウムエーテル溶液 60 ml を以下
 段 / 5°C で / 5 分間かきまぜる。ユーフェノキシ
 ー5-アセチルピリジン 2 / 4 g のエーテル溶液
 / 40 ml を 30 分で同下段室温で / 1 時間かきま
 ぜる。不溶物を除去し溶液に氷水を注ぎエーテル
 で抽出する。抽出液を水洗、乾燥し溶媒を留去し
 残渣 / 2.62 g をシリカゲルカラムクロマトに付
 す。ベンゼン / 酢酸エチル (50 : 1) 溶出部を
 減圧蒸留すると bp_{40 mmHg} 147~149°C のユーフェ
 ノキシ-5-(1-メチル-2-メトキシビニル)
 ピリジン 1.42 g を得る。

元素分析 C₁₇H₁₉O₂ として

計算値: C, 74.46; H, 6.37; N, 5.89

実験値: C, 74.94; H, 6.37; N, 5.79

IR (CHCl₃)_{max} cm⁻¹ 1658, 1590

NMR δ(CCl₄) 1.88, 1.95 (3H, d), 1.367,
 3.70 (3H, s), 4.12, 4.33 (3H, q)

本品 1.42 g を 250 ml の瓶 50 ml に加え、窒素気
 流中一夜かきまぜた後反応液にベンゼン / 10 ml を
 入れ窒素気流中過マンガン酸カリウム 1.3 g の水

付録 50-149668 (3)

溶液 30 ml を 20 分で同下きらに室温で / 10 分間
 かきまぜた後不溶物を除去し溶液を炭酸水素ナト
 リウムで pH 3~4 としてエーテルで抽出する。抽
 出液を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し
 / 10 ml の量で pH 4 とした後エーテルで再び抽出す
 る。抽出液を水洗、乾燥し溶媒を留去する。残渣
 6 / 10 g をベンゼン / 石油エーテルで再結晶する
 と mp 88~90°C のユーフェノキシ-5-
 ピリジル) プロピオン 2 / 10 g を得る。本品は
 他の方法により調製された製品と同一とされた。

実施例 2

以下実施例 1 と同様にして下記の化合物を得る。

なお、下記文中で用いられる記号は下記の意味を
 表わし、A 欄において例えばユー-O はピリジン環
 の 3 位がエーテル結合していることを表わし、X₁,
 X₂, Y₁, Y₂ および Y₃ において例えば 4-Cl はクロ
 ルが母核の 4 位を置換していることを表わす。

Me: メチル基 Me:t: メトキシ基 Et: エチル基

iso-Bu: イソブチル基 Ac: アセチル基 An: アニル基

CH₂-C: シクロプロピルメチル基

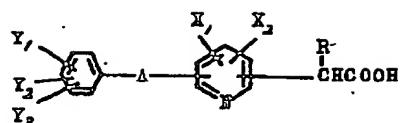
- 7 -

Ca(nH₂O): カルシウム塩 (n 水和物を表わす)

Δ: アルミニウム塩 d: 分解点

(以下余白)

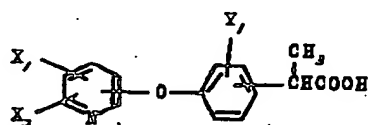
- 8 -



実施例 No.	R- CH ₂ COOH の位置	R-A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	mp(°C)
2	3	Me 5-0	H	H	H	H	H	133~135s
3	4	Me 2-0	H	H	4-CO	H	H	119~120d
4	4	Me 3-0	H	H	H	H	H	98~99d
5	4	Me 2-0	H	H	3-CO	H	H	107.5~108.5d
6	4	Me 2-0	H	H	3-CO	H	H	80~83d
7	3	Me 3-0	H	H	4-CO	H	H	110~111
8	3	Me 2-0	H	H	H	H	H	94~95
9	3	Me 4-0	H	H	4-CO	H	H	114~115
10	3	Me 4-0	H	H	H	H	H	Ca(2H ₂ O)/135~136
11	2	Me 4-0	H	H	4-CO	H	H	Ca(2H ₂ O)/80~81d
12	4	Me 2-S	H	H	4-CO	H	H	104~105
13	4	Me 2-0	H	H	4-Met.	H	H	129~130d
14	4	Me 2-0	H	H	4-Me	H	H	101~102d
15	3	Me 4-S	H	H	H	H	H	114.5~115.5
16	3	Me 4-0	H	H	4-Me	H	H	98~99
17	4	Me 2-S	H	H	H	H	H	Ca(1/2H ₂ O)/140~141
18	3	Me 4-0	H	H	4-Met	H	H	Ca(1/2H ₂ O)/155
19	4	Et 2-0	H	H	4-CO	H	H	92~93
20	3	Me 4-0	H	H	3-CO	H	H	106~107
21	4	Me 2-0	H	H	4-CN	H	H	105~106d
22	3	Et 4-0	H	H	4-CO	H	H	102.36
23	4	Me 2-0	H	H	4-COOH	H	H	154~156d
24	4	Me 2-0	H	H	3-CF ₃	H	H	Ca(2H ₂ O)/155~157
25	3	Me 4-S	H	H	4-CO	H	H	Ca(H ₂ O)/150
26	4	Me 2-0	H	H	4-COCH ₃	H	H	160~162 (無油) 200~201
27	4	Me 2-0	H	H	4-OB	H	H	Ca(4H ₂ O)/187~189
28	4	Me 2-0	H	H	4-OAc	H	H	Ca(2H ₂ O)/132.5~133.5
29	3	Me 4-0	H	H	4-OAc	H	H	Ca(4H ₂ O)/145
30	3	Me 4-0	H	H	4-OH	H	H	Ca(H ₂ O)/205
31	4	Me 2-0	H	H	4-NO ₂	H	H	115~116d
32	4	Me 2-0	H	H	4-NH ₂	H	H	132~133d
33	4	Me 2-0	H	H	4-PhAc	H	H	142~143d
34	4	Me 2-0	H	H	4-PhCOOEt	H	H	136~137d

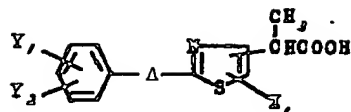
実施例 No.	R -CHCOOH の位置	R	-A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	φ(°C)
35	4	Me	2-0	H	H	4- CHCOOH	H	H	106~108d
36	3	Me	4-0	H	H	4- Br	H	H	119~120
37	4	Me	2-0	H	H	2,4- ベンゾ	H	H	138~139d
38	3	Me	4-0	H	H	4- CN	H	H	120~121
39	3	Me	4-0	4- Me	H	H	H	H	135~136
40	3	Me	4-0	2- Me	H	H	H	H	92~93
41	3	Me	4-0	H	H	2- Me	3-Me	H	115~116
42	3	Me	4-0	H	H	2- Cl	H	H	96~97
43	3	Me	4-0	H	H	2- Me	H	H	63~67
44	3	Me	4-0	H	H	3- Me	H	H	81~82
45	3	Me	4-0	H	H	3- Me	5-Me	H	130~131
46	3	Me	4-0	H	H	3- Me	4-Me	H	90~91
47	3	Me	4-0	H	H	H	H	H	145~146
48	3	Me	4-0	H	H	4- iso-Bu	H	H	77~78
49	4	Me	2-0	H	H	2- Me	3-Me	H	86~87d
50	3	Me	4-0	3- Me	H	H	H	H	107~108
51	3	Me	4-0	H	H	2- Me	5-Me	H	Ca(2H ₂ O)/195d
52	3	Me	4-0	H	H	2- Me	4-Me	H	Ca(2H ₂ O)/189d
53	3	Me	4-0	H	H	2- Me	4-Me	H	Ca(1.5H ₂ O)/202d
54	4	Me	2-0	H	H	3- Me	4-Me	H	123~124d
55	4	Me	2-0	H	H	3- Me	5-Me	H	103~104d
56	3	Me	4-0	H	H	2- Me	3-Me	5-Me	128~129
57	3	Me	4-0	H	H	2- Me	4-Me	5-Me	113~114
58	3	Me	4-0	H	H	3- Me	4-Me	5-Me	155~156
59	3	Me	4-0	H	H	2- Me	4-Me	4-Me	135~136
60	3	Me	4-0	H	H	2,4-(CH ₃) ₂ -	H	Ca(1.5H ₂ O)/169d	
61	4	Me	2-0	H	H	2- Me	3-Me	5-Me	125~126d
62	4	Me	2-0	H	H	3- Me	4-Me	5-Me	126~127d
63	3	Me	4-0	H	H	2,3-(CH ₃) ₂ -	H	Ca(1.5H ₂ O)/165~166d	
64	3	Me	4-0	H	H	2,4- ベンゾ	H	H	120.5~121.5
65	3	Me	4-0	H	H	2,3- ベンゾ	H	H	131~132
66	3	Me	4-0	4- Me	5- Me	H	H	H	140~143
67	4	Me	2-0	2,4- ベンゾ	H	H	H	Ca(1.5H ₂ O)/216~217	
68	3	Me	4-0	4,5- ベンゾ	H	H	H	H	122~123
69	3	Me	4-0	4,5-(CH ₃) ₂ -	H	H	H	H	151~152
70	3	Me	4-0	H	H	2,4-(CH ₃) ₂ -	H	H	122.5~122.5

実施例 No.	R -CHCOOH の位置	R	-A-	X,	X ₂	Y,	Y ₂	Y ₃	mp(°C)
71	3	Me	4-O	H	H	3-Met	H	H	623~705
72	3	Me	4-O	3-Me	4-Me	H	H	H	Ca(15H ₂ O)2/8d
73	3	Me	4-O	H	H	4-OH	H	H	167~169
74	3	Me	4-O	H	H	4-AsO	H	H	161~163

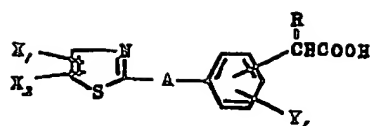


実施例 No.	X ₁	X ₂	フェノキシ基 の位置	Y ₁	R -CHCOOH の位置	mp(°C)
75	H	H	2	H	3	76~77
76	H	H	2	H	4	129~130
77	5-OH	H	2	H	4	198~200
78	5-COH ₂	H	2	H	4	211~212
79	H	H	3	H	4	130~131
80	H	H	4	H	4	180~181
81	3,4-(CH ₂) ₄ -		2	H	4	166~167
82	3,4-ベンゾ		2	H	4	145~147
83	3-Me	4-Me	2	H	4	1553~156
84	4-Me	5-Me	2	H	4	142~143
85	4-Me	H	2	H	4	123~124
86	4-Me	H	2	H	4	Ca(H ₂ O)273~275
87	3-Br	H	2	H	4	137~138
88	2-Me	H	4	H	4	152~153
89	5-Me	H	2	H	4	132~134
90	3-Me	H	2	H	4	121~122
91	H	H	2	2-Me	4	107~108
92	H	H	2	2-Met	4	Ca(8H ₂ O)158d
93	Me	H	2	H	4	136~138

Me: 5-CHCH₂COOH



番号 Δ	Y ₁	Y ₂	Δ	X ₁	CH ₂ -CH-COOH の配置	mp(°C)
94	H	H	O	p-Me	S	110~111
95	2-Me	3-Me	O	p-Me	S	143~143
96	3-CP ₃	H	O	p-Me	S	Ca(2.5H ₂ O)/106d
97	p-Me	H	O	p-Me	S	118. Ca(2.5H ₂ O)/144d
98	p-Cl	H	O	p-Me	S	93~94. Ca(2.5H ₂ O)/133
99	H	H	S	p-Me	S	128~130
100	H	H	O	H	S	Ca(1.5H ₂ O)/169~170d
101	p-Cl	H	O	H	S	Ca(H ₂ O)/145d
102	H	H	NH	p-Me	S	145d
103	3-CP ₃	H	NH	p-Me	S	199d
104	H	H	O	H	α	Ca(2.5H ₂ O)/142d
105	H	H	O	3-Me	α	Ca(2.5H ₂ O)/142d
106	p-Cl	H	O	H	α	Ca(2.5H ₂ O)/133~135d
107	p-Cl	H	O	3-Me	α	Ca(2.5H ₂ O)/134~136
108	H	H	p-Me	H	α	79~80d
109	H	H	p-Me	p-Me	S	141~143
110	H	H	p-79d	p-Me	S	104~107
111	H	H	p-CH ₃	p-Me	S	120~121
112	H	H	p-Me	H	S	198~200
113	H	H	p-79d	H	S	130~135
114	H	H	p-CH ₃	H	α	Ca(3H ₂ O)/180~183
115	H	H	p-79d	H	α	Ca(H ₂ O)/120~129d
116	H	H	p-79d	H	α	Ca(2H ₂ O)/173~178d



特開 昭50-149668 (B)

実施例 No.	X ₁	X ₂	A	Y ₁	R -CH(R)COOH のR	R	mp(°C)
117	H	H	O	H	α	Me	119~120
118	α-Me	β-Me	O	H	α	Me	122~123
119	α-Me	H	O	H	α	Me	87~88
120	H	H	O	2-Met	α	Me	Ca(H ₂ O)/173d
121	H	H	O	H	α	アリル	Ca(H ₂ O)/134d
122	H	H	O	H	β	Me	88~89
123	H	H	Li-Me	H	α	Me	123~124
124	H	H	H-アリル	H	α	Me	118~119
125	H	H	O	H	α	Et	115~116
126	H	H	O	H	α	~5a	121~122
127	H	H	O	H	α	Me2	99~100
128	H	H	O	H	α	Me3	111~112
129	H	H	O	H	α	-CH ₂ -4	85~86
130	H	H	O	2-Me	α	Me	93~94

Me2 -CH₂C(=O)CH

Me3 -CH₂CCH₂=CH₂

- 14 -

実施例 131~134

実施例 1 と同様にして下記の化合物を得る。

3-[4-(2-ピリジルオキシ)-3-ナフトル]プロピオン酸。mp 197~198°C。

3-[4-(1-フェニル-1,2,3,4-テトラゾリルオキシ)フェニル]プロピオン酸。mp 163~164°C。

3-[4-(2-ピリミジルオキシ)フェニル]プロピオン酸。mp 174~175°C。

3-[4-(1-メチル-2-ベンズイミダゾイルオキシ)フェニル]プロピオン酸。mp 184~185°C。

特許出願人 昭和薬業株式会社

代理人 弁護士 岩崎 光雄

4 前記以外の発明者

サカイサンジウドリ
大阪府堺市三条通3の5
オカダテツオ
岡田 啓夫

۱۰۰

手 機 正 裝

~~一、見書代元て~~

昭和53年5月19日

特許庁長官 殿

2. 発明の名称

■ 各種樹脂の製造法

3篇正をする審

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

名称 (192) 红野蘭興業株式会社

代 理 者 吉 利 一 雄

代理人

住所 大阪市福島区洲5丁目1番4号

組野造製菓株式会社特許部

(電話 06-458-5861)

氏名 奔邇士(6703). 岩崎光

主拒理由通知の日付 昭和 年 月 日 (漢字)

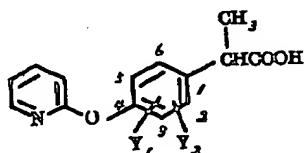
明細書の発明の詳細な説明の欄

(1) 明細書 8 頁 // 行目の「実施例 2」を「実施例 2-130」に訂正する。

(3) 同表 / 5 頁の実施例 / 31 ~ / 34 の次に下記の
実施例 / 35 ~ / 69 を追加する。

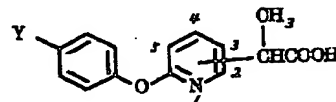
「實施例 135~169

実施例 1 と同様 に 反応 操作 し、下 記 の 化 合 物 を 得 る。



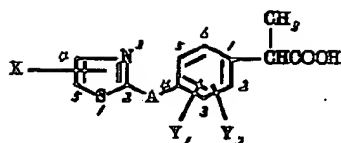
(以下余白)

實驗例 No.	Y_1	Y_2	$\eta(^{\circ}\text{C})$
135	2-Me	H	150~151
136	3-Cl	H	98~99
137	2-Cl	H	145~146
138	3-Cl	5-Cl	127~128



炭素例 炭	Y	炭	φ (°C)
139	i-Pr	3	89~91
140	Pr	3	81.5~82.5
141	t-Bu	3	112~113
142	s-Bu	3	67~71
143	Bu	3	C ₆ -H ₅ O / 40~142
144	i-Bu	3	C ₆ 114~119(d)

* プロピオン酸残基の置換位置



実施例 No.	X	A	Y ₁	Y ₂	mp(°C)
145	H	O	2-Me	H	120~121
146	H	O	3-Cl	H	115~116
147	H	O	2-Cl	H	86~87
148	H	N-Me	3-Cl	H	Co·4H ₂ O 175~178
149	H	S	H	H	85~87
150	H	O	2-Cl	3-Me	147~148
151	H	O	3-F	H	107~108
152	H	O	2-Me	5-Cl	130~131
153	H	NH	3-Cl	H	144~145
154	4-Me	NH	2-Cl	H	183~188
155	4-Me	NH	3-F	H	163~164
156	4-Me	NH	2-F	H	202~204
157	H	NH	2-F	H	190~191.5
158	H	NH	3-Cl	5-Cl	177~178

159	4-Me	N-Me	3-Cl	5-Cl	138~139
160	4-Me	NH	3-Me	H	201~202
161	H	N-Me	3-Cl	5-Cl	180~181
162	H	N-Me	2-F	H	111~112.5
163	H	O	2-F	H	74~75
164	H	NH	3-F	H	160~161
165	H	N-Me	2-Me	H	165~166
166	H	N-Me	3-F	H	98~100
167	H	NH	2-Cl	H	174~175
168	H	NH	2-Me	H	160~161.5
169	H	N-Me	2-Cl	H	141~142

各表中の略号は以下の意味を表わす。

i-Pr:イソプロピル基 Pr:プロピル基

t-Bu:t-ブチル基 s-Bu:sec-ブチル基

i-Bu:イソブチル基。その他の略号は前記の意味を表わす。

以上